

青霉素G钠盐稳定性试验

实验目的



掌握恒温加速实验预测药物制剂贮存期或有效期的方法（经典恒温法）

初步了解用化学动力学测定药物稳定性的方法

实验指导

- 药物制剂稳定性：

化学稳定性、物理稳定性、生物学稳定性、
药效学稳定性、毒理学稳定性

- 新药申报需完成的稳定性试验方法

影响因素实验、加速实验、长期实验

- 稳定性加速试验：

药典规定的加速试验法，

温度加速试验法（**经典恒温法**、线性变温法、Q10法等），

湿度加速试验法。

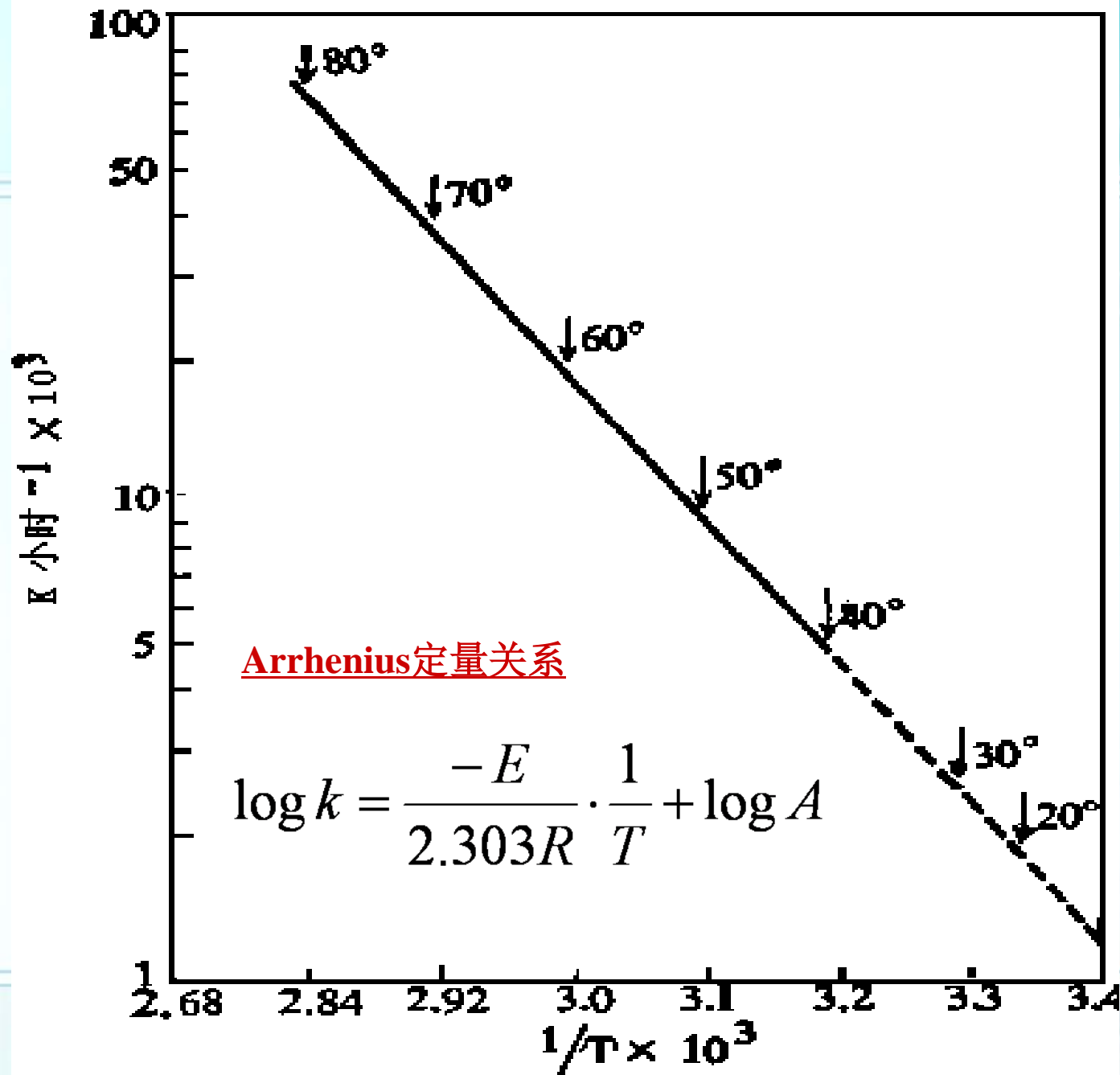
本实验采用经典恒温法测定青霉素G钠盐水溶液的稳定性

- 经典恒温法原理：
- Van't Hoff 规则：温度每升高10℃，反应速度增加2 ~ 4倍

在一定范围内，温度T与反应速度常数K之间存在一定的关系（ Arrhenius指数定律）：

$$k = A \cdot e^{-\frac{E}{RT}}$$

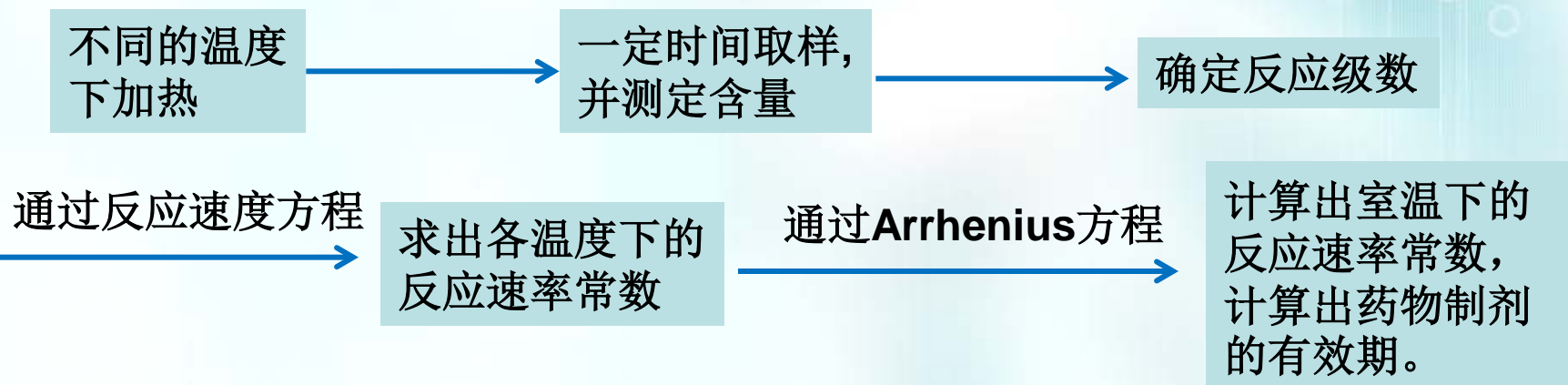
$$\log k = \frac{-E}{2.303R} \cdot \frac{1}{T} + \log A$$



Arrhenius 图

经典恒温法

处理过程：



注意：

进行预试以寻找到合适的温度。一般来讲加温后药物的降解量应大于30%，不能低于15%，以便能正确地确定反应级数；

温度点不少于4个；

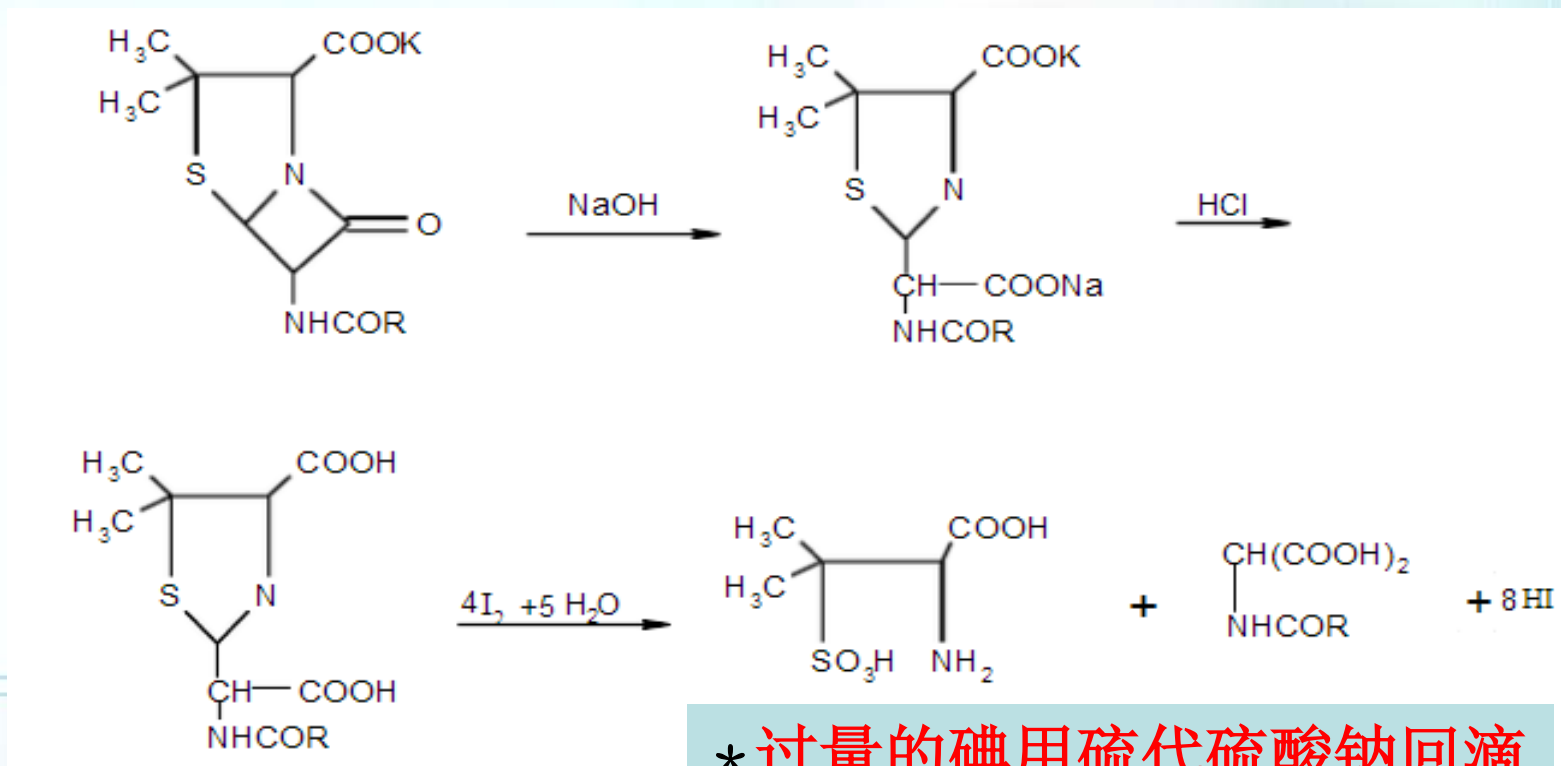
温度点尽量靠近25度；

药品加热的时间不能太长。

实验原理

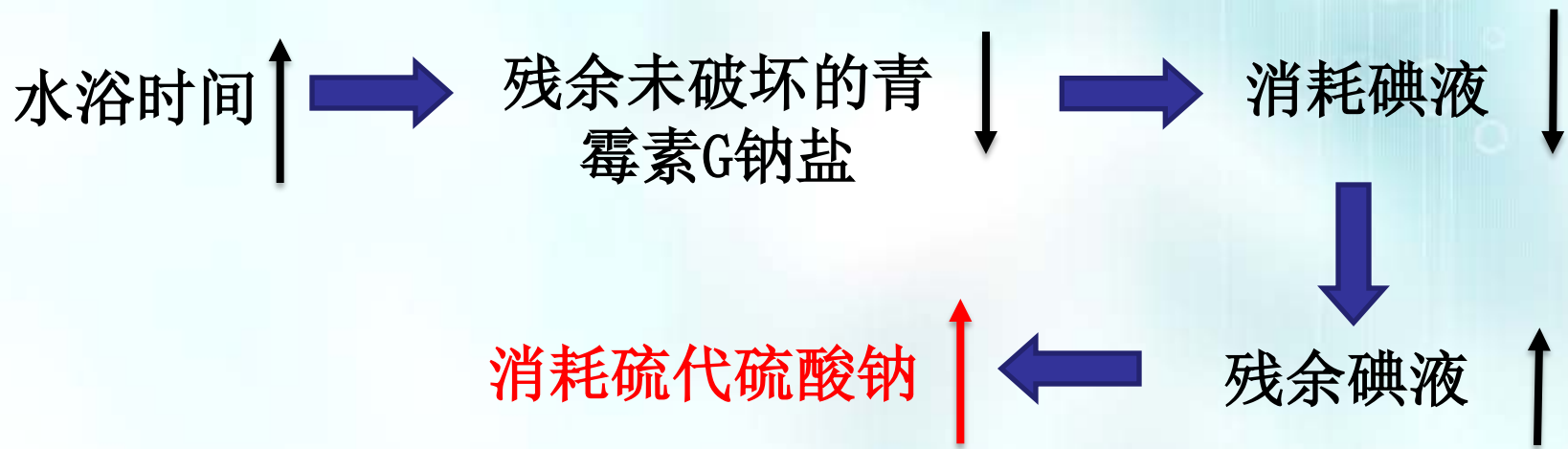
青霉素G分子 \longrightarrow β -内酰胺四元环 $\xrightarrow{\text{H}^+ \text{ OH}^-}$ 极易水解

残余未破坏的青霉素G钠盐可用**碘量法**测定：



青霉噻唑酸

* 过量的碘用硫代硫酸钠回滴



- 青霉素G钠盐的破坏为一级反应，但其与pH有关，故实际为伪一级反应。其符合一级反应速度方程。
- 根据碘液消耗量的对数对时间作图，求出反应速度常数 k

- 本实验采用经典恒温法测定青霉素G钠盐水溶液的稳定性，设计4个不同的温度，用一级反应速度方程计算4种不同温度的反应速度常数K，通过Arrhenius阿仑尼乌斯方程

$$\lg K = \frac{-E}{2.303R} \cdot \frac{1}{T} + \lg A$$

求出室温下的反应速度 $K_{25^{\circ}\text{C}}$

半衰期 $t_{1/2}$

有效期 $t_{0.9}$

(伪) 一级反应 $\frac{dC}{dt} = k \cdot C^1 = k \cdot C$

积分得:

$$\lg C = -\frac{Kt}{2.303} + \lg C_0$$

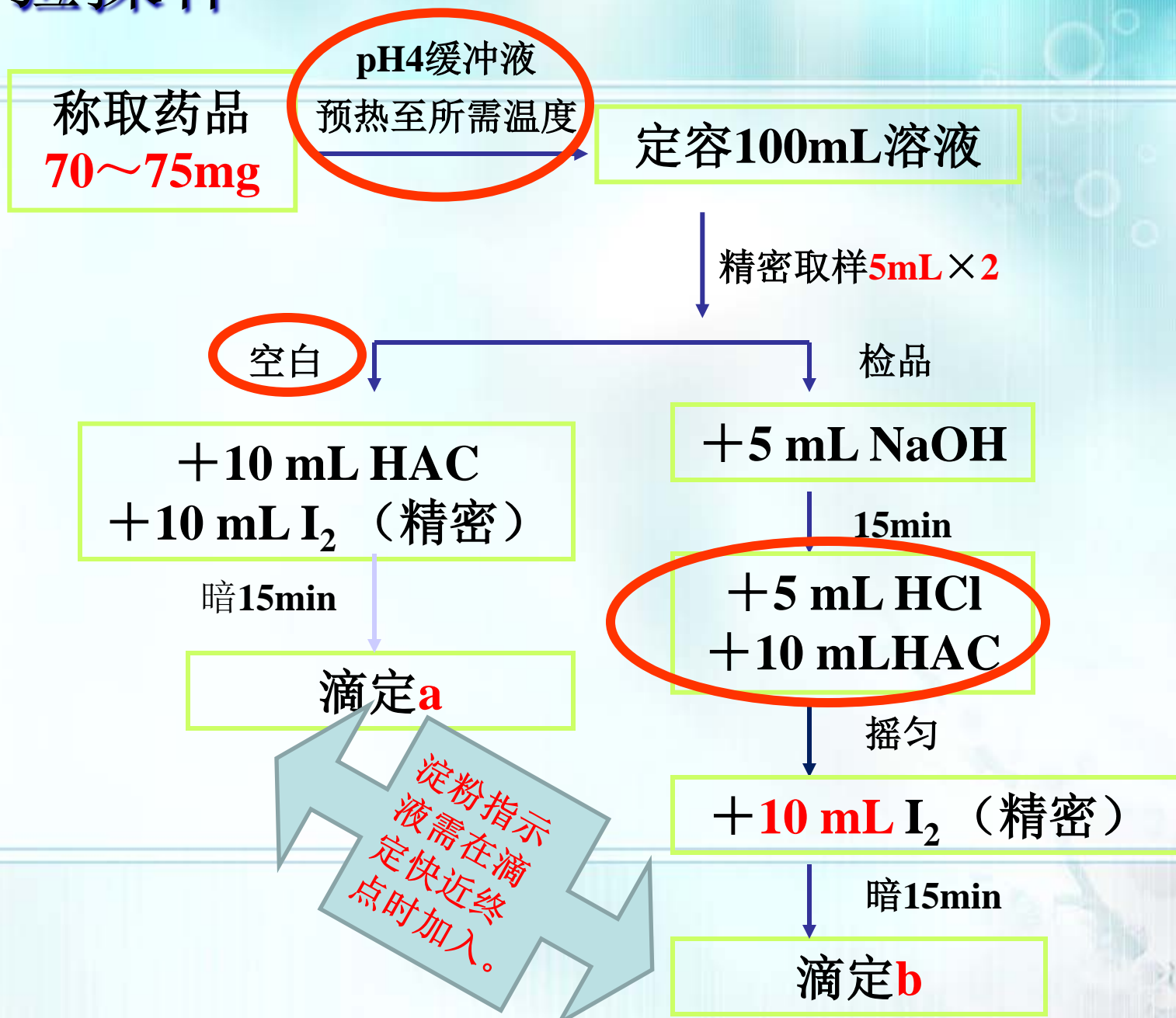
半衰期 $\lg(0.5C_0) = -\frac{Kt}{2.303} + \lg C_0$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

有效期 $\lg(0.1C_0) = -\frac{Kt}{2.303} + \lg C_0$

$$t_{0.9} = \frac{0.105}{K}$$

实验操作



实验操作

取样点

- ✿ 30℃：吸液时间间隔为45min，共4个点（零时间+3个取样点）
- ✿ 35℃：吸液时间间隔为30min，共5个点（零时间+4个取样点）
- ✿ 40℃：吸液时间间隔为20min，共5个点（零时间+4个取样点）
- ✿ 45℃：吸液时间间隔为10min，共5个点（零时间+4个取样点）

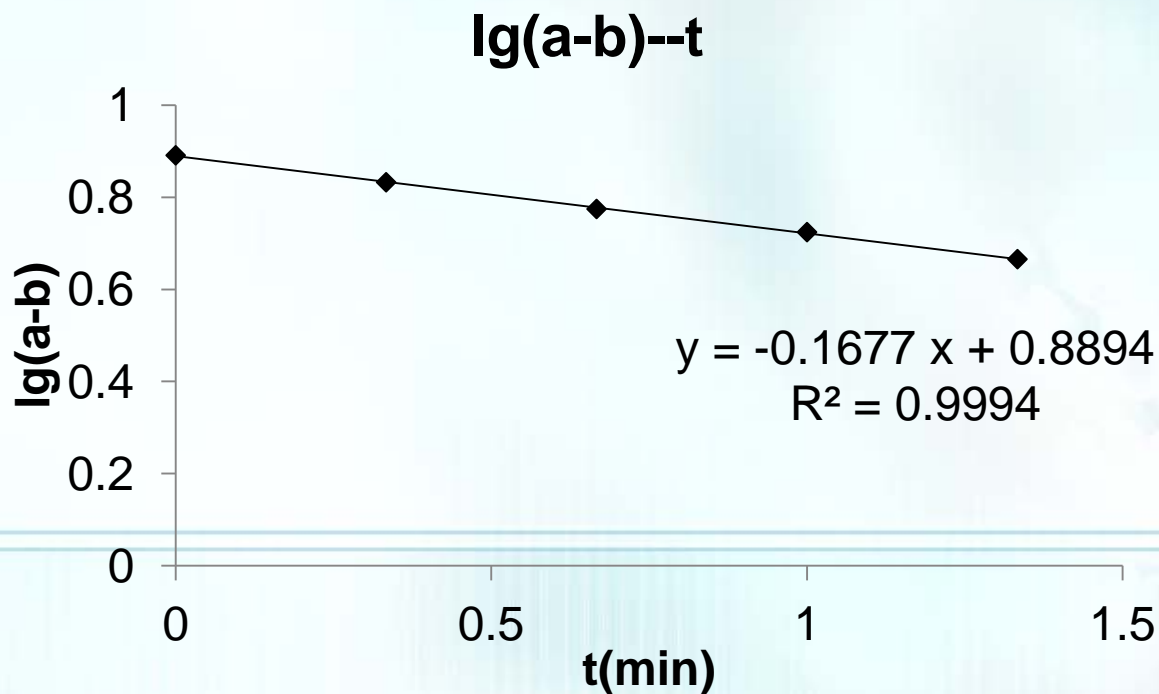
✿ 取样时间间隔一般根据pH、温度而定，最好后一次I₂消耗约为前一次的90%左右，即药物分解10%的时间间隔为好。总的取样时间控制在药物分解50%较好。

结果处理

✿求K

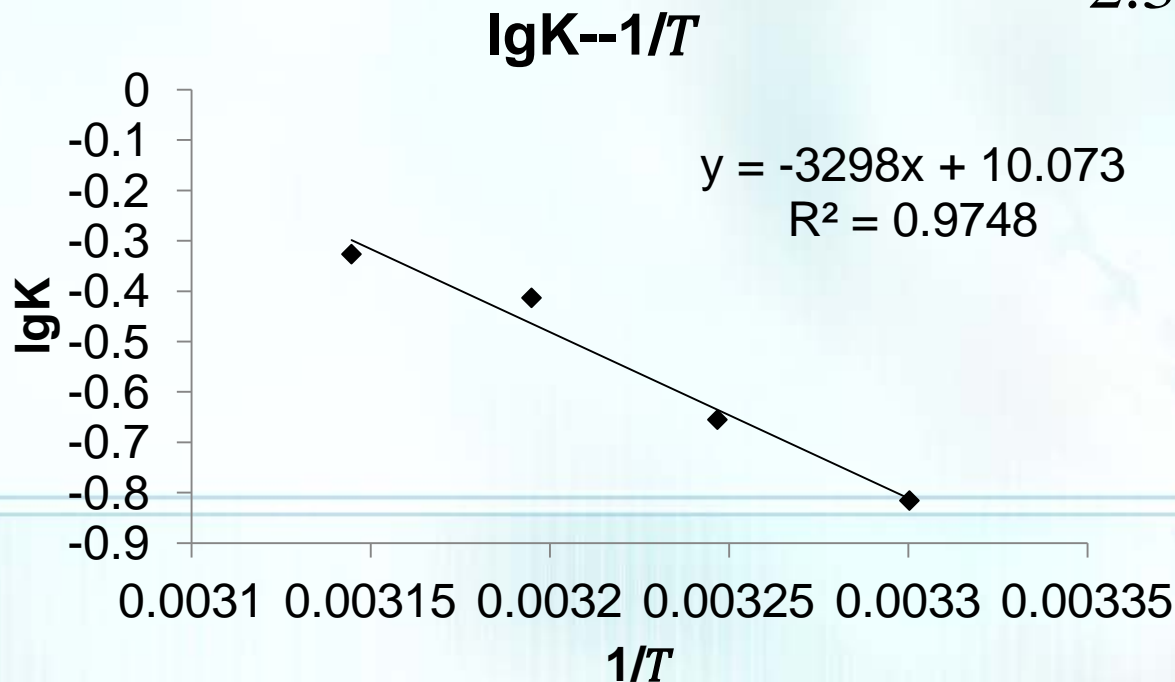
用 $\lg(a-b)$ 对时间 t 作图: $\lg(a-b) = -\frac{Kt}{2.303} + C$

得到40 °C的K值



结合其他3个温度的K值，采用Arrhenius方程，将反应速度常数对反应温度（绝对温度）的倒数作图，计算得室温时的 $K_{25^{\circ}\text{C}}$ ，及有效期 $t_{0.9}$ 和 $t_{0.5}$

$$\lg K = \frac{-E}{2.303R} \cdot \frac{1}{T} + \lg A$$



- 反应速度常数

$$K_{45^{\circ}\text{C}} = 0.4716 \text{ h}^{-1}$$

$$K_{40^{\circ}\text{C}} = ? \text{ h}^{-1}$$

$$K_{35^{\circ}\text{C}} = 0.2213 \text{ h}^{-1}$$

$$K_{30^{\circ}\text{C}} = 0.1529 \text{ h}^{-1}$$

- 实验分工
 计时
 取样 (5ml 两份)
 滴定
 加试剂

思考题

- 影响此实验结果的主要因素有哪些？
- 药物产品的有效期如何确定？

谢谢